血氯与急性 A 型主动脉夹层患者短期预后的相关性研究

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0721

黄鹏飞[1]，张云静[1]，马冬[1*]，吴云艳[2]，赵永波[2*]

基金项目：国家自然科学基金资助项目（81700416）；国家自然科学基金资助项目（82270508）；2022 河北省医学科学研究重点项目（20221293）

1. 063000 河北省唐山市，华北理工大学公共卫生学院
2. 051000 河北省石家庄市，河北医科大学第四医院心外科
通讯作者：马冬（1983-），博士，副研究员、副教授，硕士生导师，研究方向心血管疾病研究，E-mail: mamamadong@163.com；赵永波（1978-），硕士，副主任医师，硕士生导师，研究方向心血管疾病研究，E-mail: zhaoyongboyueyue@163.com。

【摘要】 背景 急性 A 型主动脉夹层（acute Stanford type A aortic dissection, AAAD）是一种对患者生命造成灾难性影响的致命性疾病，然而影响患者预后的术前危险因素仍然有限。血清氯离子（Cl^-）是人体重要的阴离子，影响多种疾病的发生发展，但两者关系尚未完全明确。**目的** 探讨 AAAD 患者入院血清氯离子水平与术后 30 天全因死亡率之间的关系。**方法** 采用回顾性队列方法，连续纳入 2016 年 2 月至 2019 年 12 月河北医科大学第四医院经孙氏手术治疗的 AAAD 患者 206 例。根据入院血氯水平三分位数将患者分为三组：T1≤102 mmol/L（n=69）、102＜T2≤106 mmol/L（n=70）、T3＞106 mmol/L（n=67）。主要终点为术后 30 天全因死亡，次要终点包括术后 30 天全因死亡和发生术后主要不良事件。单因素和多因素 logistic 回归模型评价血 Cl^-水平与 AAAD 患者术后 30 天全因死亡风险之间的相关性，Kaplan-Meier 方法分析不同血氯水平患者术后 30 天的累计生存率。**结果** 206 例患者 30 天内住院死亡率为 16.1%，不良结局发生率为 22.8%，不同血氯分组患者短期预后不同；ROC 曲线分析结果显示，血氯对 AAAD 患者全因死亡具有一定预测价值，曲线下面积为 0.695[95%CI （0.595，0.796），*P*<0.001]，最佳截取值为 107 mmol/L，敏感性为 54.5%，特异性为 78.6%；多因素 logistic 回归模型显示高血氯是患者 30 天内全因死亡的独立危险因素[OR=1.168，95%CI （1.058，1.289），*P*＜0.002]，以 T1 组为参考，T3 是 T1 组死亡风险的 3.785 倍[95CI （1.121，12.782），*P*=0.032]；以患者血氯水平≤107 mmol/L 为参考，血氯＞107 mmol/L 患者是其死亡风险的 3.367 倍[95CI(1.469，9.186)，*P*=0.005]；Kaplan-Meier 生存曲线分析显示，较高血氯水平患者术后 30 天的累计生存率较差（Log rank *P*<0.001）；另外，血氯和血钠具有中度相关性（r=0.401，*P*<0.001）；亚组分析结果显示血氯与血钠存在一定交互作用（*P*=0.012），并且血氯对患者短期预后的不良影响在低血钠患者中更为显著，提示血氯可能比血钠提供更强的预后价值。**结论** 入院时较高的血氯水平与 AAAD 患者术后较高的 30 天内全因死亡率相关。

【关键词】： 血清氯；血清钠；急性 A 型主动脉夹层；全因死亡率；预后

Relationship between admission serum chloride level and postoperative short-term mortality in patients with Acute Stanford type A aortic dissection

HUANG Pengfei[1], ZHANG Yunjing[1], MA Dong[1], WU Yunyan[2], ZHAO Yongbo[2*]*

1 School of Public Health, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei, 063210, China
2 Department of Cardiac Surgery, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, 051000, China
**Corresponding Author: MA Dong, E-mail: mamamadong@163.com; ZHAO Yongbo, E-mail: zhaoyongboyueyue@163.com.*

【Abstract】Background: Acute Stanford type A aortic dissection (AAAD) is a fatal disease that can have a catastrophic impact on a patient's life, but preoperative risk factors affecting a patient's prognosis are still limited. Serum chlorine (Cl-) is an important anion of the human body, which affects the occurrence and development of many diseases, but the relationship between Serum chlorine and AAAD is not clear. **Objective:** To investigate the relationship between admission serum chloride level and postoperative 30-day all-casue mortality in patients with acute Stanford type A aortic dissection (AAAD). **Methods:** A retrospective cohort design was used**.** 206 AAAD patients who underwent Sun's procedure from February 2016 to December 2019 in the Fourth Hospital of Hebei Medical University were enrolled. Patients were classified into three groups (T1-T3) according to the admission serum chloride fertile:T1≤102 mmol/L(n=69), 102＜T2≤106 mmol/L(n=70), T3>106 mmol/L(n=67). The primary endpoint was 30-day all-cause mortality, while the secondary endpoints included 30-day all-cause mortality and major adverse events. Univariate and multivariate logistic regression analysis was performed to evaluate the association between serum chloride and 30-day all-cause mortality. Kaplan-Meier curves were used to analyze the 30 day cumulative survival rate of the different groups. **Results:** The postoperative 30-day mortality and incidence of adverse events in patients with AAAD were 16.1% and 22.8%, respectively. The short-term prognosis of patients with different serum chlorine groups is different. AUC was 0.695 [95%CI （0.595，0.796），*P*<0.001], sensitivity and specificity were 54.5% and 78.6%, respectively. The optimal cut off value for serum chloride as a predictor of 30-day death was 107 mmol/L in the ROC curve analysis. Serum chloride [OR=1.168，95%CI（1.058，1.289），*P*＜0.002] at admission was an independent risk factor postoperative in-hospital death in patients with AAAD by multivariate logistic regression analysis. Moreover, the postoperative in-hospital mortality in T3 group was 3.785 times higher than that in T1 group [95CI （1.121，12.782），*P*=0.032], the postoperative in-hospital mortality in ＞107 mmol/L group was 3.367 times higher than that in ≤107mmol/L group[95CI（1.469，9.186），*P*=0.005]. Kaplan-Meier curves showed patients with higher serum chlorine levels had a poor cumulative survival rate at 30-day after operation. Additionally, serum chlorine and sodium were moderately correlated (r=0.401, *P*<0.001). The subgroup analysis showed that there was a certain interaction between serum chloride and serum sodium (*P* for interaction = 0.012), and the adverse effect of blood chloride on the short-term prognosis of patients was more significant in patients with low serum sodium, suggesting that serum chlorine is better in prognostic value than that of serum sodium. **Conclusion** Admission serum chloride may be related to the postoperative death of AAAD patients.

【Keywords】: Serum chloride; Serum sodium; Acute Stanford type A aortic dissection; All-cause mortality; Prognosis

前言

急性主动脉夹层（acute aortic dissection，AAD）作为常见凶险急症之一，年发病率为

6/10 万，其诊断和治疗均面临巨大挑战[1]。其中急性 Stanford A 型主动脉夹层（acute Stanford type A aotic dissection，AAAD）约占 AAD 的 60%-70%，因累及升主动脉及主动脉弓，血流对血管壁的冲击力、剪切力强，造成夹层更易破裂，危险性更高[2]。AAAD 首发症状常为突发严重的胸部或背部疼痛，并伴有低血压、晕厥、神经功能异常、恶心呕吐等，患者常有濒死感，类似于急性心肌梗死或肺栓塞[3]。该病一旦发作，手术是首选治疗方式，如果不进行手术，发病最初 48 小时内死亡率可高达为 45%[4]。近年来我国 AAAD 的发病率及手术率呈上升趋势[5]，急救措施的规范化，辅助检查手段的进步，已为危重 AAAD 患者争取更多的手术机会，但早期诊断和预后分析仍需完善。

氯离子（Cl^-）在人体细胞外液中含量丰富，发挥维持体液电解质酸碱平衡、肌肉活动、渗透压及免疫调节等方面的作用，其生理范围值为 97-107mmol/L[6]。随着时间的推移，越来越多的研究开始认识到氯化物的重要性，特别是与酸碱机制和氯离子通道相关的持续研究[7]。课题组前期研究发现，急性主动脉夹层患者入院血钠值升高与短期不良预后相关[8]，已有报道血氯离子水平升高与外科重症监护病房住院患者的短期预后有关[9]，但与 AAAD 患者预后之间的关系仍未见报道。因此，本研究旨在分析血氯与血钠水平之间的关系以及血氯在经孙氏手术后 AAAD 患者短期预后中的预测作用。

1. 对象与方法

1.1 研究对象

连续收集 2016 年 2 月至 2019 年 12 月河北医科大学第四医院经手术治疗的 AAAD 患者的 206 例，所有患者均经影像学检查确诊为 AAAD。排除标准：（1）未满 18 周岁；（2）发病超过 14 天；（3）夹层史；（4）马凡综合征；（5）妊娠期妇女；（6）患有癌症；（7）长期接受抗炎药物治疗；（8）合并严重并发症；（9）资料不全；（10）入院后 48 h 内静脉注射高渗盐水；（11）未及时接受手术治疗的患者。本研究经河北医科大学第四医院伦理委员会审核通过（2021k7359）。

1.2 资料收集

1.2.1 基本资料

患者资料来自于河北医科大学第四医院电子住院病历系统，收集患者的基本资料：包括性别、年龄、既往病史、吸烟、饮酒、体温、心率等；

1.2.2 实验室检查

入院首次实验室检查：包括谷丙转氨酶、谷草转氨酶、肌酐、尿素氮、血糖、血小板计数、白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、血钠、血氯等；所有患者实验室检查和影像学检查均在入院 24 h 内完成。

1.2.3 术中资料

包括体外循环时间、主动脉阻断时间等。

1.3 手术方法

本研究纳入的患者均为接受了孙氏手术的患者，具体手术方法如文献所示[10]。

1.4 观察终点

主要终点为患者术后住院 30 天内全因死亡（自动放弃治疗离院者视为死亡）；次要终点为术后不良结局，包括住院 30 天内全因死亡及术后主要不良事件的发生。术后主要不良事件主要包括：患者术后发生急性肾损伤、谵妄、急性脑卒中、术后出血等。

1.5 统计学方法

SPSS 24.0 软件进行统计学处理，连续变量采用 $\bar{x}\pm s$ 或 M（P_{25},P_{75}）表示。分类变量以频数（%）表示。采用单因素方差分析检验或 Kruskal-Wallis H 检验比较多组间连续变量的差异。分类变量比较采用卡方检验。ROC 曲线分析入院时血氯水平对 AAAD 患者住院 30

天内死亡的预测价值。采用单因素和多因素 logistic 回归分析住院死亡的独立危险因素，将年龄、性别及单因素 logistic 回归中 P<0.05 的变量纳入多因素模型中。Pearson 相关性分析用于分析血氯和血钠的相关性。采用亚组分析确保结果的稳健性，并计算变量组间交互作用。生存曲线采用 Kaplan-Meier 方法绘制并进行 Log rank 检验比较。P <0.05 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同血氯分组 AAAD 患者的一般临床基线资料

206 名患者平均年龄 51.6±11.5 岁，其中男性 139 人（67.5%）。根据入院血氯水平三分位值将 206 名患者分为三组（T1-T3）：T1≤102mmol/L（n=69），102＜T2≤106mmol/L（n=70），T3＞106mmol/L（n=67），基线资料比较结果显示：三组患者在入院体温、血钠值、阴离子间隙和收缩压方面具有统计学差异（表 1）。

表 1 AAAD 患者的基线资料

Table 1 Baseline data of patients with AAAD

变量	所有患者	T1 组	T2 组	T3 组	$F/\chi^2/H$ 值	*P* 值
例数	206	69	70	67	-	-
年龄($\bar{x}$±s，岁)	51.6±11.5	50.8±11.9	51.9±10.9	52.3±11.7	0.309[a]	0.735
男性[n（%）]	139(67.5)	48(69.6)	70(65.7)	45(67.2)	0.239[b]	0.887
高血压[n（%）]	150(72.8)	54(78.3)	45(64.3)	51(76.1)	3.946[b]	0.137
冠心病[n（%）]	9(4.4)	5(7.2)	2(2.9)	2(3.0)	2.057[b]	0.357
吸烟[n（%）]	96(46.6)	39(56.5)	28(40.0)	67(43.3)	4.251[b]	0.119
饮酒[n（%）]	111(53.9)	43(62.3)	34(48.6)	34(50.7)	3.036[b]	0.219
体温（ $\bar{x}$±s，摄氏度）	36.6±0.5	36.7±0.5	36.5±0.5	36.8±0.5	3.713[a]	0.026
心率($\bar{x}$±s，次/分)	78.9±17.5	78.8±18.7	79.2±17.6	78.8±16.4	0.011[a]	0.989
收缩压($\bar{x}$±s，mmHg)	132.9±26.9	138.2±24.0	127.0±29.2	131.7±26.5	3.108[a]	0.047
舒张压($\bar{x}$±s，mmHg)	74.6±17.8	77.9±17.1	72.2±18.9	73.6±17.1	1.946[a]	0.146
住院时长[M（P_{25},P_{75}），天]	18.0(12.8，26.0)	19.0(14.0，28.0)	17.0(11.5，23.0)	19.0(11.0，28.3)	1.985[c]	0.371
谷丙转氨酶[(M（P_{25},P_{75}），U/L]	21.8(15.5，33.2)	20.0(15.4，29.1)	22.0(16.2，32.7)	22.1(14.6，36.9)	0.409[c]	0.815
谷草转氨酶([M（P_{25},P_{75}），U/L]	35.6(19.9，66.9)	36.1(18.6，67.3)	32.9(18.4，59.7)	40.7(22.5，67.2)	1.756[c]	0.416
肌酐([M（P_{25},P_{75}），μmol/L)]	80.0(63.0，110.0)	87.0(66.5，118.5)	81.0(63.0，108.5)	77.0(63.0，103.3)	2.788[c]	0.248
尿素氮([[M（P_{25},P_{75}），mmol/L)]	6.2(4.7，7.7)	6.5(4.7，8.9)	5.4(4.6，7.7)	6.2(5.3，7.6)	2.831[b]	0.243
血糖[(M（P_{25},P_{75}），mmol/L]	7.2(6.2，8.6)	7.7(6.2，9.5)	7.2(6.2，7.9)	7.0(6.3，8.6)	3.418[b]	0.181
血小板计数[(M（P_{25},P_{75}），10^{*9}/L)]	165.0(134.0，202.5)	168.0(131.0，209.0)	167.0(142.0，167.0)	158.0(127.0，194.2)	3.135[c]	0.209
白细胞计数[(M（P_{25},P_{75}），10^{*9}/L)]	11.3(9.2，14.1)	11.5(9.0，13.5)	11.7(9.4，14.5)	10.8(9.1，14.3)	2.087[c]	0.352
红细胞计数[(M（P_{25},P_{75}），10^{*9}/L)]	4.1(3.8，4.5)	4.1(3.8，4.4)	4.2(3.7，4.5)	4.1(3.8，4.6)	0.311[c]	0.856
血红蛋白(mmol/L)	127.1(115.5，136.4)	125.9(113.9，133.8)	128.1(113.5，136.3)	126.9(116.7，139.3)	0.734[c]	0.693
中性粒细胞计数[(M（P_{25},P_{75}），10^{*9}/L)]	9.7(7.5，12.4)	9.8(7.1，11.8)	10.1(7.4，12.8)	9.6(7.9，12.8)	2.350[c]	0.309
淋巴细胞计数[(M（P_{25},P_{75}），	0.9(0.6，1.2)	0.9(0.6，1.4)	0.9(0.6，1.3)	0.8(0.6，0.8)	4.241[c]	0.120

10*9/L)]						
单核细胞计数[(M（P25,P75），10*9/L)])	0.7(0.5，0.9)	0.7(0.5，1.0)	0.7(0.6，0.9)	0.6(0.5，0.9)	2.441[c]	0.295
体外循环时间 ＞4h[n（%）]	74(35.9)	23(33.3)	27(38.6)	24(35.8)	0.415[c]	0.813
主动脉阻断时间($\bar{x}$±s，min)	119.9±20.6	125.6±27.6	119.8±24.3	121.4±21.1	2.60[a]	0.310
术前发生灌注[n（%）]	53(25.7)	22(31.9)	17(24.3)	14(20.9)	2.263[b]	0.322
阴离子间隙($\bar{x}$±s，mmol/L)	15.2±3.9	16.1±3.2	15.4±3.9	14.1±4.4	4.387[a]	0.014
血钾[(M（P25,P75），mmol/L]	4.0(3.4，4.0)	3.8(3.2，4.0)	4.0(3.6，4.1)	4.0(3.4，4.1)	4.383[b]	0.112
血钠（ $\bar{x}$±s，mmol/L)	139.0(136.0，141.0)	136.0(134.0，139.0)	139.0(137.0，140.0)	140.0(139.0，143.0)	57.384[c]	0.001
血钙[(M（P25,P75），mmol/L]	2.2(2.1，2.3)	2.1(2.0，2.3)	2.2(2.1,.3)	2.1(2.0,2.3)	5.782[c]	0.056

注：-表示无相关数据；[a]表示 *F* 值，[b]表示 χ^2 值，[c]表示 *H* 值

2.2 对比不同血氯分组患者的预后

206 例患者 30 天内住院死亡率为 16.1%，不良结局发生率为 22.8%，三组患者发生不良结局、全因死亡、急性肾损伤和急性脑卒中的概率不同（表 2）。

表 2　不同血氯分组患者的预后的比较

Table 2 Comparison of adverse outcomes in AAAD

结局	所有患者	T1 组	T2 组	T3 组	χ^2 值	*P* 值
例数	206	69	70	67	-	-
30 天内发生不良结局[n（%）]	47(22.8)	10(14.5)	15(21.4)	22(32.8)	6.661	0.037
30 天内死亡[n（%）]	33(16.1)	5(7.2)	10(14.3)	18(26.9)	9.963	0.007
肾损伤[n（%）]	37(17.4)	8(11.6)	10(14.3)	19(28.4)	7.455	0.024
谵妄[n（%）]	17(8.3)	4(5.8)	8(11.4)	5(7.5)	1.537	0.464
急性脑卒中[n（%）]	14(6.8)	2(2.9)	3(4.3)	9(13.4)	7.011	0.031
术后出血[n（%）]	10(4.9)	2(2.9)	4(5.4)	4(5.9)	0.843	0.656

注：-表示无相关数据

2.3 入院时血氯水平对 AAAD 患者住院 30 天内死亡的预测价值

ROC 曲线下面积为 0.695[95CI（0.595，0.795)，*P*＜0.001]，当血氯为 107.85 mmol/L 时，约登指数最大，此时敏感度为 54.5%，特异度为 78.6%，见图 1。为方便临床应用，我们将本研究中血氯最佳截取值定义为 107 mmol/L。与此同时，血钠对患者全因死亡也具有一定预测价值[AUC=0.648，95CI （0.544，0.752），*P*＜0.001]。

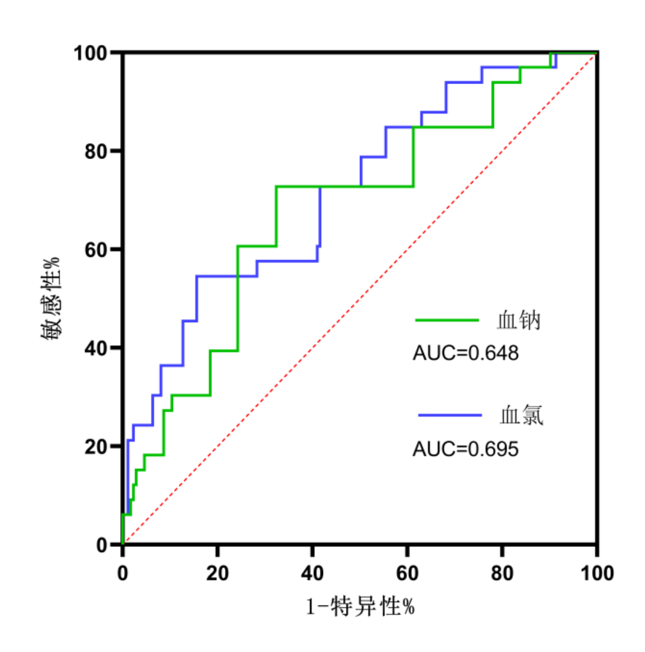


图 1 ROC 曲线分析入院血氯、血钠水平对 AAAD 患者住院 30 天内死亡关系

Figure 1 ROC curve analysis of serum chloride and sodium for predicting 30-day survival in AAAD patients

2.4 Logistic 回归分析 AAAD 患者全因死亡的影响因素

以 AAAD 患者全因死亡（赋值：否=0，是=1）为主要结局事件，年龄（赋值：实测值）、男性（赋值：否=0，是=1）、高血压（赋值：否=0，是=1）、冠心病（赋值：否=0，是=1）、吸烟（赋值：否=0，是=1）、饮酒（赋值：否=0，是=1）、体温（赋值：实测值）、心率（赋值：实测值）、收缩压（赋值：实测值）、舒张压（赋值：实测值）、谷丙转氨酶（赋值：实测值）、谷草转氨酶（赋值：实测值）、肌酐（赋值：实测值）、尿素氮（赋值：实测值）、血糖（赋值：实测值）、血小板计数（赋值：实测值）、白细胞计数（赋值：实测值）、红细胞计数（赋值：实测值）、血红蛋白（赋值：实测值）、中性粒细胞计数（赋值：实测值）、淋巴细胞计数（赋值：实测值）、单核细胞计数（赋值：实测值）、体外循环时间＞4h（赋值：否=0，是=1）、术前发生灌注（赋值：否=0，是=1）、阴离子间隙（赋值：实测值）、血钠（赋值：实测值）、血钾（赋值：实测值）、血钙（赋值：实测值）、血氯（赋值：实测值）为自变量，进行单因素 Logistic 回归分析。结果显示：血钠[OR=1.111，95%CI（1.036，1.192），*P*=0.003]、血氯[OR=1.161，95%CI（1.073，1.261），*P*＜0.001]和术前灌注不良[OR=3.459，95%CI （1.596,7.497），*P*=0.002]是影响患者死亡的主要因素（表 3）。多因素 Logistic 回归分析结果显示：高血氯[OR=1.168，95%CI（1.058-1.289），*P*＜0.002）]、血钠[OR=1.098，95%CI （1.12，1.191，*P*=0.024]和术前发生灌注[OR=5.837，95%CI（2.395，14.226），*P*＜0.001]仍然与患者高死亡风险相关（表 4）。

此外，将血氯变量按不同截取值分层（赋值：T1=0，T2=1，T3=2；T1+T2=0，T3=1；≤107 mmol/L=0，＞107 mmol/L=1）纳入多因素 Logistic 模型，结果显示：T3 是 T1 组死亡风险的 3.785 倍[95CI （1.121，12.782），*P*=0.032]，是 T1＋T2 组死亡风险的 2.517 倍[95CI（1.039，6.097），*P*=0.041]；血氯＞107 mmol/L 是血氯≤107 mmol/L 死亡风险的 3.367 倍[95CI（1.469，9.186），*P*=0.005]。

表 3 AAAD 患者 30 天内死亡的单因素 Logistic 回归分析

Table 3 Univariate logistic regression analysis for 30-day mortality in AAAD

变量	*B*	*SE*	*Wald*	*OR*	*95%CI*	*P* 值
年龄	0.013	0.017	0.652	1.013	（0.981，1.047）	0.419
男性	0.204	0.397	0.263	1.226	（0.563，2.669）	0.608
高血压	0.182	0.440	0.171	1.200	（0.506，2.884）	0.679
冠心病	0.425	0.825-	0.265	1.530	（0.304，7.712）	0.606
吸烟	-3.50	0.387	0.815	0.705	（0.330，1.506）	0.367
饮酒	-0.113	0.380	0.089	0.893	（0.424，1.882）	0.766
体温	-0.258	0.371	0.485	0.772	（0.373，4.589）	0.486
心率	0.003	0.011	0.058	1.003	（0.982，1.024）	0.810
收缩压	0.002	0.007	0.116	1.002	（0.989，1.016）	0.733
舒张压	0.011	0.011	0.996	1.011	（0.990，1.032）	0.318
谷丙转氨酶	-0.001	0.001	0.209	0.999	（0.997，1.002）	0.648
谷草转氨酶	0.001	0.001	0.129	1.000	（0.998，1.001）	0.719
肌酐	0.001	0.002	0.028	1.000	（0.995，1.004）	0.866
尿素氮	-0.010	0.052	0.034	0.990	（0.894，1.097）	0.853
血糖	0.041	0.044	0.872	1.042	（0.956，1.1340）	0.350
血小板计数	0.002	0.003	0.029	1.000	（0.995，1.006）	0.865
白细胞计数	-0.006	0.050	0.013	0.994	（0.901，1.097）	0.994
红细胞计数	0.074	0.350	0.045	1.077	（0.542，2.140）	0.833
血红蛋白	-0.003	0.012	0.048	0.997	（0.975，1.021）	0.827

中性粒细胞计数	-0.011	0.051	0.043	0.989	（0.895，1.094）	0.836
淋巴细胞计数	-0.164	0.336	0.238	0.849	（0.439，1.641）	0.626
单核细胞计数	0.041	0.539	0.006	01.042	（0.362，2.995）	0.939
体外循环时间＞4h	0.476	0.385	1.534	1.610	（0.758，3.422）	0.216
术前发生灌注	1.241	0.395	9.893	3.459	（1.596，7.497）	0.002
阴离子间隙	-0.023	0.050	0.213	0.977	（0.886，1.077）	0.645
血钠	0.105	0.036	8.609	1.111	（1.036，1.192）	0.003
血钾	-0.002	0.301	0.001	0.998	（0.553，1.801）	0.995
血钙	-1.508	0.968	2.425	0.221	（0.033，1.477）	0.119
血氯	0.151	0.041	13.544	1.163	（1.073，1.261）	＜0.001

表 4 AAAD 患者 30 天内死亡的多因素 Logistic 回归

Table 4 Multivariate logistic regression analysis for 30-day mortality in AAAD

变量	*B*	*SE*	*Wald*	*OR*	*95%CI*	*P* 值
年龄	0.003	0.019	0.018	1.003	（0.966，1.041）	0.893
男性	0.018	0.466	0.002	1.019	（0.409，2.539）	0.969
术前发生灌注	1.764	0.455	15.067	5.837	（2.395，4.226）	＜0.001
血钠	0.094	0.041	5.092	1.098	（1.12，1.191）	0.024
血氯	0.155	0.050	9.498	1.168	（1.058，1.289）	0.002
T1(Ref)	-	-	-	1	-	-
T2	0.629	0.618	1.033	1.875	（0.558，6.301）	0.309
T3	1.712	0.446	14.699	3.785	（1.121，12.782）	0.032
T3 vs（T1＋T2）	0.923	0.451	4.181	2.517	（1.039，6.097）	0.041
≤107 mmol/L (Ref)	-	-	-	1	-	-
＞107 mmol/L	1.301	0.468	7.742	3.367	（1.469，9.186）	0.005

注：-表示无相关数据

2.5 不同血氯水平 AAAD 患者累积生存率的比较

Kaplan-Meier 生存曲线显示：与低水平血氯患者比较，高水平血氯患者住院 30 天内累积生存率较差，经 Log rank 检验后差异具有统计学意义（图 2）。

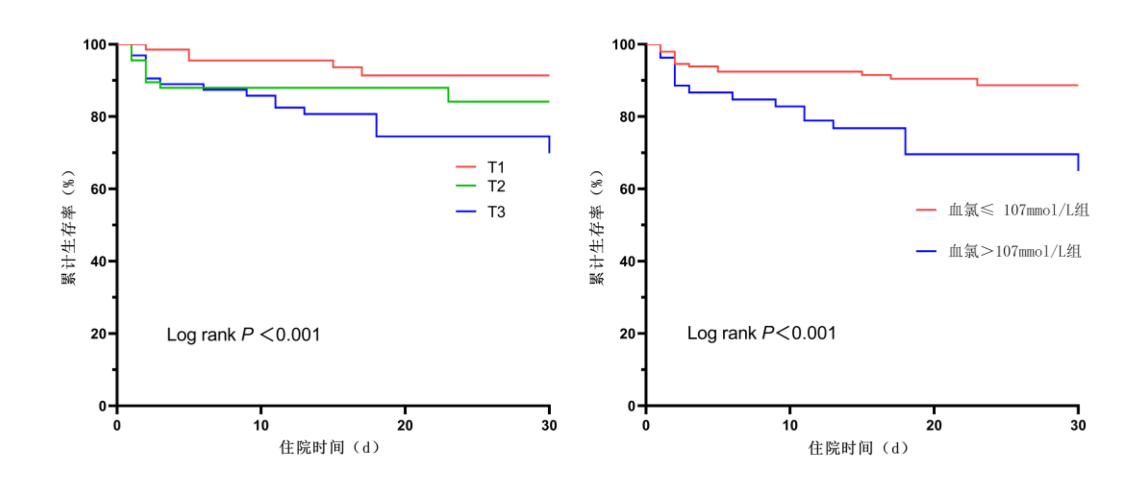


图 2 血氯对 AAAD 患者生存曲线的影响

Figure 2 Effect of serum chloride on survival curves for AAAD patients

2.6 血氯和血钠的关系

Pearson 相关性分析显示血氯和血钠之间具有相关性（r=0.401，*P*<0.001），见图 3。根据血氯和血钠的最佳截取值（107 mmol/L 和 139 mmol/L）将 AAAD 患者分为四组：血氯＞107 mmol/L＋血钠＞139 mmol/L 组（N=35），血氯＞107 mmol/L＋血钠≤139 mmol/L 组（N=21），血氯≤107 mmol/L＋血钠＞139 mmol/L 组（N=41），血氯≤107 mmol/L＋血钠≤139 mmol/L 组（N=109），死亡率分别为 31.4%、33.3%、22.0%和 5.5%，四组死亡率具有统计学差异（χ^2=20.89，*P*<0.001）。利用 Kaplan-Meier 生存曲线分析四组累计生存率，图 4 显示四组患者累积生存率不同，较高的血氯仍然和累积生存率较差相关（Log rank *P*<0.001）。

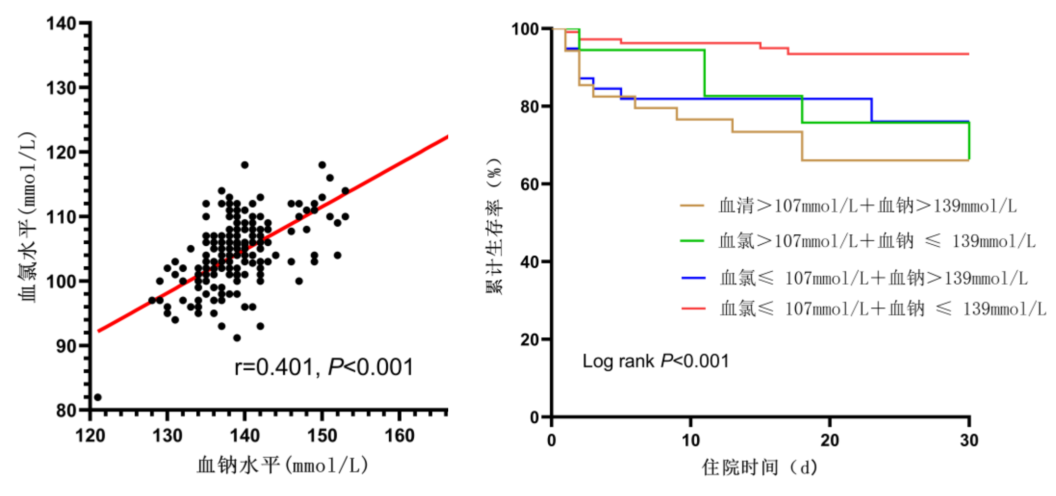


图 3 血氯与血钠的散点图

Figure 3 Scatter plot of serum chlorine and sodium

图 4 血氯、血钠对 AAAD 患者生存影响

Figure 4 Effect of serum chloride and sodium on survival of AAAD patients

2.7 亚组分析

以 AAAD 患者全因死亡为主要结局事件，进一步亚组分析血氯与不同变量之间的交互作。如图 5 所示，在大多数亚组中，血氯与 AAAD 患者短期不良预后有关（变量调整、变

量赋值与表 4 一致），但血氯与血钠存在一定交互作用（*P* for interaction=0.012），这表明血氯与患者的不良预后的关系受血钠的影响，即使患者的血钠控制在一定的安全范围内（≤139mmol/L），高血氯患者的短期预后仍然较差。

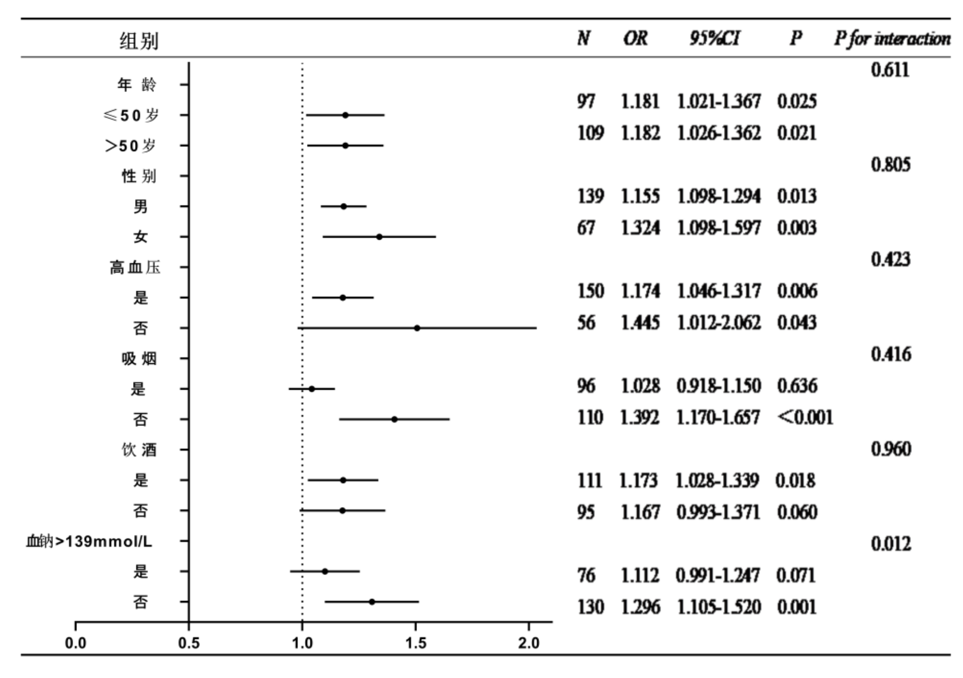


图 5 血氯与患者 30 天内全因死亡的亚组分析

Figure 5 Subgroup analysis for serum chloride associated all-cause mortality

3.讨论

尽管治疗手段的进步大大降低了 AAAD 患者高死亡率的风险，及时的手术治疗可将短期（30 天）死亡率降至 20%以下[11]，但是对于患者的预后影响因素仍然有限。已经发现的影响患者预后的危险因素包括：高龄、组织灌注不足、血小板计数、血浆 D-二聚体、C-反应蛋白、体外循环时间、手术时间和术后透析等[12-16]，然而 Santini[17]等回顾性分析指出，随着外科手术技术愈加成熟和标准化，与术中和术后临床情况相比，术前临床情况对 AAAD 手术患者术后院内死亡率的预测作用愈加重要，因此发现 AAAD 患者术后预后不良的术前因素尤为重要。本研究结果表示，入院时较高血氯水平与经孙氏手术后 AAAD 患者短期预后较差有关，最佳截取值为 107 mmol/L，在调整混杂因素后，仍发现血氯水平每升高一个单位，死亡风险增加 16.8%，高水平血氯 T3 组的死亡风险是 T1＋T2 组的 2.517 倍。

氯离子作为人体中含量最多的阴离子在维持体液稳态中发挥重要作用，但在临床工作中时常被忽视[6]。入院血氯的异常变化影响多种疾病的预后，包括：外科重症监护患者住院死亡、感染性休克儿童的 28 天全因死亡、接受冠状动脉旁路移植的患者术后发生肾功能不良等[9,18-19]。由于高氯血症比低氯血症发生率更高，特别是在急诊患者住院前 24 小时内，高达 75%的重症患者发生高氯血症[20]，因此为了验证低氯血症是否也影响 AAAD 患者预后，我们比较了低氯血症[6]（＜97 mmol/L）和非低氯血症患者（≥97 mmol/L）的全因死亡率，差异无统计学意义（6.3% VS 16.8%，χ^2=1.513，*P*=0.267）。但是，高血氯与 AAAD 患者的不良预后关系并不明确，其可能原因是：1) 高浓度的氯化物伴有代谢性酸中毒，而严重的代谢性酸中毒被认为是 AAAD 患者术后死亡的最强预测因素之一[21]。代谢性酸中毒可引发心律失常、降低心肌收缩能力以及促进血管对儿茶酚胺的敏感性[22]，从而影响患者预后。不仅如此，本研究中还发现术前灌注不良是重要的危险因素（OR=5.837，*P*＜0.001），而当

发生灌注不良时，糖的有氧过程受阻，三羧酸循环无法顺利完成，使得无氧酵解的途径被激活，产生大量酸性物质，并导致体内酸性物质过度堆积，同时也会引起代谢性酸中毒[23-24]。2) 高血氯导致血流动力学紊乱。体内实验发现，注射富含 Cl^-的溶液后引发血流动力学效应，导致平均动脉血压及心脏指数不同程度的下降，这种血流动力学效应可能与肾素-血管紧张素-醛固酮系统有关，即：高血氯使肾素分泌减少、血压下降[25-26]。已有报道术前有严重低血压（休克）的 AAAD 患者预后更差，因为发病时血流量的减少可能引起颈部动脉分供血不足，从而导致大脑缺血，引起术后脑功能并发症[27]。本研究我们同样发现 T1-T3 组 AAAD 患者收缩压水平与血氯水平呈负相关，血氯低水平组 AAAD 患者，其收缩压较高。3) 高血氯可促进炎症反应。高血氯可能是促炎因子，与白介素-6、白介素-10 及肿瘤坏死因子水平升高有关[28]，而主动脉夹层的发生发展均受炎症反应的影响。当炎症反应发生后，血管平滑肌细胞凋亡和坏死以及胶原蛋白沉积、断裂，招募炎症细胞并激活胞内信号转导途径促进炎症因子表达加重血管损伤，最终导致主动脉破裂，危及患者生命[29]。

已报道血中钠和氯的水平呈现正相关性，高水平的血钠通常伴随高水平的血氯[30]。本研究发现高水平的血钠和血氯均是 AAAD 患者的危险因素（OR=1.098，P=0.024；OR=1.168，P=0.002）。尽管血氯具有重要的生理意义，但在临床实践中，往往更多的关注是钾或钠，忽视了对氯的评估[6]。有研究发现，血氯比血钠在预测中重度颅脑损伤患者早期死亡中具有更强的预后价值[31]，在本研究中血氯与血钠水平之间只有中度的相关性（$r< 0.5$，$P<0.001$），这表明血氯和血钠水平可能提供不同的预测信息。经过多因素 logistic 回归模型校正后，在一定范围内血氯对患者预后价值大于高血钠，高血氯可能与 AAAD 患者短期预后有更强的相关性。不仅如此，亚组分析发现，即使患者的血钠不是很高时，高血氯仍是重要的危险因素。在临床上，钠离子紊乱和氯离子紊乱常见的电解质紊乱，其发病机制是多因素的，同时电解质紊乱在心血管疾病患者中普遍存在，并与心血管死亡风险增加独立相关[32]。因此，对电解质紊乱的 AAAD 患者应高度重视，并采取对症治疗使体内电解质保持在相对稳定的状态。

本研究存在一定限制：1.本研究是单中心、回顾性研究，样本量有限，需要更多的前瞻性、大规模研究证实；2.本研究仅关注入院时血氯对 AAAD 患者短期（30 天）预后的相关性，连续性、长期性地观察血氯水平可能会更有价值。综上所述，较高的血氯是经孙氏手术后 AAAD 患者短期全因死亡的独立危险因素，本研究为更精准地改善 AAAD 患者的预后提供了临床数据。

作者贡献：黄鹏飞、马冬进行文章的构思与设计，进行结果的分析与解释，进行论文及英文的修订；黄鹏飞、赵永波、马冬进行研究的实施与可行性分析；张云静、吴云艳进行数据收集；黄鹏飞进行数据整理，统计学处理，撰写论文；马冬负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责，监督管理。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Czerny Marti, Schoenhoff F, Etz C, et al. The Impact of Pre-Operative Malperfusion on Outcome in Acute Type A Aortic Dissection: Results From the GERAADA Registry.[J] .J Am Coll Cardiol, 2015, 65: 2628-2635.

[2] Gudbjartsson T, Ahlsson A, Geirsson A, et al. Acute type A aortic dissection - a review.[J] .Scand Cardiovasc J, 2020, 54: 1-13.

[3] 盛颖. 临床高危特征及疼痛程度预判急性主动脉夹层的作用[J]. 临床急诊杂志, 2017,18(05):392-39.

[4] Kimura N, Tanaka M, Kawahito K, et al. Influence of patent false lumen on long-term outcome after surgery for acute type A aortic dissection.[J] .J Thorac Cardiovasc Surg, 2008,

136: 1160-6, 1166.e1-3.
[5] Wang W, Duan W, Xue Y, et al. Clinical features of acute aortic dissection from the Registry of Aortic Dissection in China.[J] .J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 148: 2995-3000.
[6] Pfortmueller CA, Uehlinger D, Von HS, et al. Serum chloride levels in critical illness-the hidden story.[J]. Intensive Care Med Exp, 2018, 6: 10-19.
[7] Veizis IE, Cotton CU. Role of kidney chloride channels in health and disease.[J]. Pediatr Nephrol, 2007, 22: 770-777.
[8] Huang P, Wang H, Ma D, et al. Serum sodium on admission affects postoperative in-hospital mortality in acute aortic dissection patients.[J]. PLoS One, 2021, 16: e0261168.
[9] Song K, Yang T, Gao W. Association of hyperchloremia with all-cause mortality in patients admitted to the surgical intensive care unit: a retrospective cohort study.[J]. BMC Anesthesiol, 2022, 22: 14-23.
[10] Ma WG, Zheng J, Liu YM, et al. Dr. Sun's Procedure for Type A Aortic Dissection: Total Arch Replacement Using Tetrafurcate Graft With Stented Elephant Trunk Implantation.[J], Aorta (Stamford), 2013, 1: 59-64.
[11] Evangelista A, Isselbacher EM, Bossone E, et al. Insights From the International Registry of Acute Aortic Dissection: A 20-Year Experience of Collaborative Clinical Research.[J] .Circulation, 2018, 137: 1846-1860.
[12] 黄毕，田力，樊晓寒，等. A 型急性主动脉夹层患者入院时血小板计数与住院死亡率的相关性研究[J]. 中国循环杂志, 2014,29(10):814-818..
[13] 田力，樊晓寒，朱俊，等. A 型急性主动脉夹层患者血浆 D-二聚体浓度和住院死亡的关系[J]. 中华高血压杂志,2013,28(06):450-454.
[14] 柳叶，李倩，吴小文. 急性 Stanford A 型主动脉夹层患者术后死亡危险因素分析[J]. 护理实践与研究, 2021,18(13):1969-1972.
[15] 顾嘉玺，邵永丰，倪布清，等. 急性 Stanford A 型主动脉夹层孙氏手术后院内死亡危险因素分析[J]. 南京医科大学学报：自然科学版, 2020,40(08):1194-1197.
[16] 曾文新，曾红科，柳学，等. C 反应蛋白与白蛋白比值在急性 A 型主动脉夹层手术患者预后预测中的价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2016(25):764-768.
[17] Santini F, Montalbano G, Casali G, et al. Clinical presentation is the main predictor of in-hospital death for patients with acute type A aortic dissection admitted for surgical treatment: a 25 years experience.[J] .Int J Cardiol, 2007, 115: 305-311.
[18] Stenson EK, Cvijanovich NZ, Anas N, et al. Hyperchloremia Is Associated With Complicated Course and Mortality in Pediatric Patients With Septic Shock.[J] .Pediatr Crit Care Med, 2018, 19: 155-160.
[19] Choi JS, Yun D, Kim DK, et al. Hyperchloremia is associated with poor renal outcome after coronary artery bypass grafting.[J] .BMC Nephrol, 2021, 22: 343-254.
[20] Marttinen M, Wilkman E, Petäjä L, et al. Association of plasma chloride values with acute kidney injury in the critically ill - a prospective observational study.[J] .Acta Anaesthesiol Scand, 2016, 60: 790-799.
[21] Ong CS, Nam L, Yesantharao P, et al. The Strongest Risk Factor for Operative Mortality in Acute Type A Aortic Dissection is Acidosis: Validation of Risk Model.[J]. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2020, 32: 674-680.
[22] 罗章翰，陈俊吉. 代谢性酸中毒[J]. 肾脏与透析, 2017, 29(1):36-40.
[23] Nazerian P, Mueller C, Soeiro AM, et al. Diagnostic accuracy of the aortic dissection

detection risk score plus D-dimer for acute aortic syndromes: The ADvISED prospective multicenter study[J]. Circulation, 2018, 137(3):250-258.

[24] Standards of Medical Care in Diabetes-2016: Summary of Revisions. Diabetes care 2016, 39 Suppl 1:S4-5.

[25] Kellum JA, Song M, Venkataraman R. Effects of hyperchloremic acidosis on arterial pressure and circulating inflammatory molecules in experimental sepsis[J]. Chest, 2004, 125: 243-258.

[26] Orbegozo D, Su F, Santacruz C, et al. Effects of Different Crystalloid Solutions on Hemodynamics, Peripheral Perfusion, and the Microcirculation in Experimental Abdominal Sepsis.[J]. Anesthesiology, 2016, 125: 744-754.

[27] 赵宏亮，徐子良，郑敏文．急性 StanfordA 型主动脉夹层术后新发脑梗死的危险因素分析[J]．影像诊断与介入放射学, 2020,29(04):243-246.

[28] Kellum JA, Song M, Almasri E. Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis.[J]. Chest, 2006, 130: 962-977.

[29] 湛镇伊，杨建安，刘银河．微小 RNA 在主动脉夹层中差异性表达与发病机制的研究进展[J]．中国动脉硬化杂志， 2019,27(10):910-914.

[30] Zhang C, Wang D, Hou BJ, et al. Prognostic Values of Serum Chloride and Sodium Levels in Patients with Three-vessel Disease.[J]. Biomed Environ Sci, 2019, 32: 250-259.

[31] Ditch KL, Flahive JM, West AM, et al. Hyperchloremia, not Concomitant Hypernatremia, Independently Predicts Early Mortality in Critically Ill Moderate-Severe Traumatic Brain Injury Patients.[J]. Neurocrit Care, 2020, 33: 533-541.

[32] Watson JE. Fluid and electrolyte disorders in cardiovascular patients[J]. Nurs Clin North Am, 1988, 22(4):797-803.